

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Regulation der Gehirndurchblutung bei Einwirkung von Kohlendioxyd

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rafael Kozak
aus Kafroun Bedra/Syrien

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Regulation der Gehirndurchblutung bei Einwirkung von Kohlendioxyd



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rafael Kozak

aus Kafroun Bedra/Syrien

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19.2.1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Doz. Dr. med. E. Betz
Correferent: Prof. Dr. med. H. Hensel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Problemstellung	4
B. Meßmethoden	9
C. Ergebnisse	
1) Wirkung von akuter Erhöhung von CO ₂ auf die Gehirndurchblutung	20
2) Wirkung von zweistündiger CO ₂ - Atmung auf den Säure-Basenhaushalt	29
3) Wirkung von langdauernder täglich wieder- holter CO ₂ -Atmung auf den Säure-Basenhaus- halt und die Gehirndurchblutung	31
D. Diskussion	37
E. Zusammenfassung	43

Anhang

Tabellen	46
Literaturverzeichnis	58
Nachwort	66
Lebenslauf	67

A. Problemstellung

In zahlreichen Einzelarbeiten (LENNOX u. GIBBS 1932; SCHNEIDER u. SCHNEIDER 1934; GIBBS, GIBBS u. LENNOX 1935; NOELL u. SCHNEIDER 1942, 1944; KETY u. SCHMIDT 1948 a, 1948 b; NOVAK u. Mitarb. 1953; PATTERSON u. Mitarb. 1955; BERNSMEIER 1959), Übersichten (BOUCKAERT u. JOURDAN 1949; SCHMIDT 1950; SCHNEIDER 1953; SCHEIDT 1953; SOKOLOFF 1959; LASSEN 1959 u.a.) und Lehrbüchern der Physiologie (MACLEOD 1941; HOFF-OSLER 1957; u. REIN-SCHNEIDER 1960, 1964) wird dem Kohlendioxyd eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der Gehirndurchblutung zugeordnet. Obgleich es eine große Zahl von Arbeiten über die Wirkung von Kohlendioxyd auf die Gehirndurchblutung gibt, bestehen über den Mechanismus der Auslösung der Durchblutungsänderung keine gesicherten Vorstellungen. Bei Erhöhung des CO_2 -Gehaltes in der Atemluft treten nach Untersuchungen von PATTERSON u. Mitarb. (1955) bei narkotisierten Hunden die ersten über den Normalwert hinausgehenden Anstiege der Gehirndurchblutung auf, wenn sich 2,5 % CO_2 in der Inspirationsluft befinden. Am wachen Tier sind nach Untersuchungen von BETZ (196 schon bei 1 % CO_2 in der Inspirationsluft die ersten Anstiege der Gehirndurchblutung messbar. Der inspiratorische CO_2 -Gehalt ist jedoch für die Beurteilung der CO_2 -Wirkungen auf die Durchblutung kein so gutes Mass wie z.B. der alveoläre PCO_2 , denn wegen der unterschiedlichen Totraumventilation ist eine lineare Beziehung zwischen alveolärem PCO_2 und inspiratorischem PCO_2 nicht gegeben. Ein noch besserer Parameter für die Wirkung von

CO₂ auf die Durchblutung oder Atmung ist der arterielle Kohlensäuredruck oder der ^PCO₂ in den Rezeptoren, die für Gefäßerweiterung und -verengung maßgeblich sind bzw. in den Chemorezeptoren, welche die Atmung steuern. Die Mechanismen, welche bei der Regulation der Atmung während Erhöhung des CO₂ -Gehaltes im arteriellen Blut eine Rolle spielen, sind weit besser untersucht als die Mechanismen, die den Kreislaufänderungen zugrunde liegen.

Es ist durch die bisherigen Untersuchungen zwar gesichert, daß Erhöhung des CO₂ -Gehaltes im Blut zur Durchblutungserhöhung im Gehirn führt, aber gleichzeitig führt jede Erhöhung des Kohlendioxydgehaltes im akuten Versuch zu Erniedrigungen des pH-Wertes an den Stellen der CO₂ - Druckerhöhung, so daß anstatt der CO₂ -Erhöhung auch die pH-Erniedrigung Ursache für Durchblutungsänderungen sein könnte.

Die Beziehung zwischen CO₂ -Konzentration und pH ist durch die HENDERSON-HASSELBALCH'sche Formel gegeben:

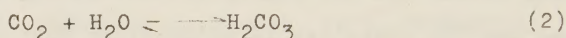
$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)}$$

Da die Konzentration des gelösten Kohlendioxyds (CO₂)_p, und die Bicarbonatkonzentration (HCO₃⁻)_p, von uns nicht direkt bestimmt werden können, ist eine Umformung der Gleichung notwendig, in welcher der Partialdruck von CO₂ (^PCO₂) als Messgröße auftritt. Diese Umformung ist möglich, weil bei Lösung eines Gases in einer Flüssigkeit die Gaskonzentration in der Flüssigkeit dem Partialdruck des Gases direkt propor-

tional ist. Für die Lösung von Kohlendioxyd im Plasma ergibt sich:

$$(\text{gelöstes CO}_2)_p = \dot{a} \cdot P_{\text{CO}_2} \quad (1)$$

wobei $\dot{a}$ eine Proportionalitätskonstante darstellt. Das gelöste Kohlendioxyd ist im Gleichgewicht mit Kohlensäure:



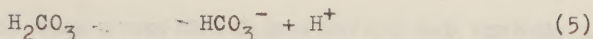
Da die Konzentration von gelöstem CO_2 dem P_{CO_2} direkt proportional ist, muß auch die Konzentration vom H_2CO_3 dem Kohlensäuredruck direkt proportional sein. Wenn also sowohl die Konzentration von gelöstem CO_2 als auch die Kohlensäure dem P_{CO_2} direkt proportional sind, muß es auch deren Summe sein:

$$(\text{gelöstes CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3) = a \cdot P_{\text{CO}_2} \quad (3)$$

Das Gleichgewicht, das in Gleichung (2) dargestellt ist, ist stark nach links verschoben, denn im Plasma und Liquor ist die Konzentration des gelösten CO_2 etwa 1000 mal größer als die H_2CO_3 Konzentration. Im folgenden wird daher der Ausdruck (gelöstes $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3$) zur Vereinfachung als (CO_2) bezeichnet, das somit die Summe von gelöstem CO_2 und H_2CO_3 darstellt, wobei das gelöste CO_2 den weitaus größten Teil ausmacht. Bei Verwendung dieser Vereinfachung wird die Gleichung (3) zu:

$$(\text{CO}_2)_p = a \cdot P_{\text{CO}_2} \quad (4)$$

Die Proportionalitätskonstante a differiert nach DAVENPORT (1958) numerisch nur sehr wenig von der Konstante $\dot{a}$ der Gleichung (1). Kohlensäure dissoziiert in Lösung:



Das Verhältnis der einzelnen Stoffe zueinander wird durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt:

$$\frac{(\text{H}^+) \cdot (\text{HCO}_3^-)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)} = K \quad (6)$$

Die Konzentration der Kohlensäure ist proportional der Konzentration des gelösten Kohlendioxyds, folglich kann der Ausdruck (CO_2) den Ausdruck (H_2CO_3) in Nenner ersetzen, wobei der numerische Wert der Konzentration verändert wird:

$$\frac{(\text{H}^+) \cdot (\text{HCO}_3^-)}{(\text{CO}_2)} = K \quad (7)$$

Da die Konzentration von Wasserstoffionen im Plasma als pH dargestellt werden soll, muß die Gleichung in eine logarithmische Form umgewandelt werden:

$$\log \frac{(\text{H}^+) \cdot (\text{HCO}_3^-)}{(\text{CO}_2)} = \log K \quad (8)$$

oder

$$\log(\text{H}^+) + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{CO}_2)} = \log K \quad (9)$$

das ergibt aufgelöst nach dem negativen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration

$$-\log(\text{H}^+) = -\log K + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{CO}_2)} \quad (10)$$

der $-\log(\text{H}^+)$ ist pH und $-\log K$ ist pK, dann wird:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{CO}_2)} \quad (11)$$

Der pH-Wert des Blutes und des Liquors kann direkt gemessen werden, Nach Gleichung (4) kann a^{PCO_2} in Gleichung (11) eingesetzt werden, woraus sich folgendes ergibt:

$$pH = pK + \log \frac{(HCO_3^-)}{a^{PCO_2}} \quad (12)$$

Weiterhin ist die Konzentration des gesamten CO_2 im Blut gleich der Summe von Bicarbonat und gelöstem CO_2 :

$$(\text{gesamt } CO_2)_p = (CO_2)_p + (HCO_3^-)_p \quad (13)$$

Daraus folgt:

$$(HCO_3^-)_p = (\text{gesamt } CO_2)_p - a^{PCO_2} \quad (14)$$

Eingesetzt in Gleichung (12) ergibt sich:

$$pH = pK + \log \frac{(\text{gesamt } CO_2)_p - a^{PCO_2}}{a^{PCO_2}} \quad (15)$$

Diese Gleichung gibt die gewünschte von uns messbare Beziehung zwischen pH und CO_2 -Druck wieder.

Das pK beträgt für das Plasma nach CULLEN, KEELER u. ROBINSON (1925) 6,1 und für den Liquor nach HASTINGS u. SENDROY (1925) 6,13 . Der Faktor a beträgt für das Blut 0,0310 und für den Liquor cerebrospinalis 0,0312 ROBIN u. Mitarb. (1958).

LAMBERTSEN u. Mitarb. (1961) nehmen an, daß der pH-Wert im Liquor cerebrospinalis eine Beziehung zu der Gehirndurchblutung hat. Die Wasserstoffionenkonzentration im arteriellen und venösen Hirnblut ist für die Durchblutungsregulation wahrscheinlich nur indirekt von Bedeutung.

Aus Untersuchungen von VAN VARENBERG (1963), DE BERSAQUES and -LEUSEN (1954) sowie von ALEXANDER u. Mitarb. (1961) geht hervor, daß Infusionen von Milchsäure in das arterielle System nur geringe Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration im Gehirngewebe und im Liquor hervorrufen, wohl aber im arteriellen System. Die Diffusionsgeschwindigkeit von H^+ -Ionen aus dem Blut in den Liquor cerebrospinalis ist also sehr langsam. Eine Entscheidung darüber, ob Durchblutungsänderungen bei Änderung von Wasserstoffionenkonzentrationen im Gehirn immer nur bei gleichzeitiger CO_2 -Erhöhung auftreten ist nicht möglich, wenn lediglich das arterielle pH und der arterielle oder venöse P_{CO_2} berücksichtigt werden; um den Wirkungsmechanismus von CO_2 auf die corticale Gehirndurchblutung untersuchen zu können, müssen die Beziehungen zwischen extracellulärem pH auf der Gehirnrinde, corticalem P_{CO_2} und der corticalen Durchblutung mitgemessen werden.

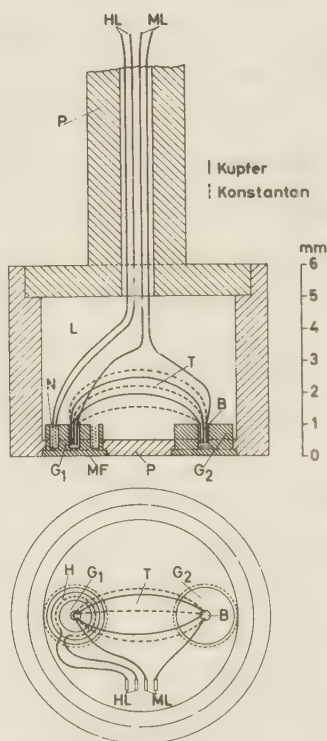
B. Meßmethoden

1. Durchblutungsmessungen

Die Registrierungen der corticalen Gehirndurchblutung bei akuten Versuchen wurden mit den von HENSEL (1956) entwickelten Wärmeleitmessern durchgeführt. Die ursprünglich für Hautdurchblutungsmessungen entwickelten Elemente mußten für die Gehirndurchblutung modifiziert werden (BETZ u. SCHMAHL 1966). Die Wärmeleitmesser bestehen aus einer Plexiglasscheibe von 8 mm Ø, in deren Zentrum ein 2 cm langer Stiel zur Halterung angebracht ist. In den Boden sind zwei runde Platten aus Feingold von 4 mm Ø und 1 mm Höhe mit einem Mittelpunktabstand

von 4 mm wasserdicht eingelassen. Eine Platte enthält eine zirkuläre Nut, in die eine Heizwicklung aus 10 Windungen eines lackisolierten Konstantandrahtes von 0,03 mm Stärke eingelegt ist. Beide Platten enthalten je drei Bohrungen von 0,3 mm $\varnothing$, welche mit Araldit isolierte Lötstellen einer Kupfer-Konstantan-Thermobatterie aus lackisolierten Drähten von 0,05 mm Stärke aufnehmen Abb. 1.

Abb. 1. Wärmeleitmesser zur
lokaler Durchblutungs-
registrierung der Gehirnober-
fläche. Schnitt durch das
Meßelement und Aufsicht auf
die Innenseite. P Plexi-
glaskörper; MF Meßfläche;
 G_1 geheizte Goldplatte;
 G_2 geheizte Vergleichsplatte;
H Heizwicklung;
T Thermobatterie;
HL Heizstromzuleitung;
ML Meßleitung;
B Bohrung für Thermoelement;
N Nut für die Heizwicklung;
L Luftspalt.



(nach BETZ, E: Habilitations-
schrift 1964)

Mit Hilfe von Mikromanipulatoren werden die Wärmeleitmess-
er so auf die Gehirnoberfläche aufgesetzt, daß keine Zirku-
lationsbehinderung auftritt.

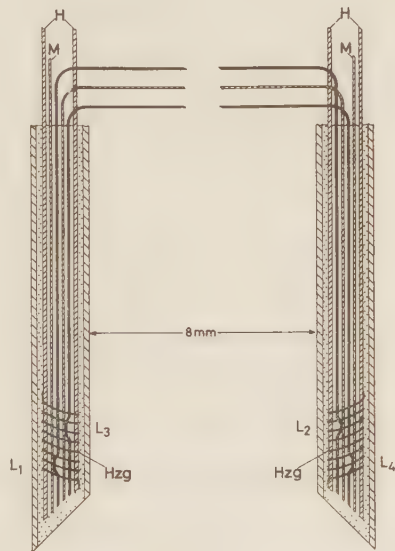
Zur Messung der Gehirndurchblutung bei chronischen Ver-
suchen wurde eine modifizierte doppelläufige Wärmeleitsonde
BETZ u. HENSEL (1962) verwendet, die sich vor allem für
chronische Messungen an Tieren eignet. Die Sonde besteht
ebenfalls aus einem Meß- und Heizsystem. Ein runder Sockel
aus Araldit von 15 mm $\varnothing$ trägt 21 mm lange Hohladeln von 0,5 mm
Außendurchmesser, in 8 mm Abstand. In einer Nadelspitze be-
findet sich die geheizte Lötstelle eines Kupfer-Konstantan-
Thermoelements. Die Temperaturdifferenz gegenüber einer
nicht geheizten Vergleichsstelle in der anderen wird fort-

Abb. 2 Wärmeleitsonde
für die lokale
Durchblutungsmessung im
Gehirn. Schnitt durch die
Nadeln einer Wärmeleit-
sonde.

H Heizleitung;
M Meßleitung;
L Lötstellen der Thermo-
elemente;

Die Nadelspitzen können
wechselseitig aufgeheizt
werden.

(nach BETZ, E.: Habilitations-
schrift 1964)



laufend registriert. Vermittels 4 Halteschrauben wird der Kunststoffsockel im Schädeldach befestigt Abb. 2. Die Operation erfolgte mit Hilfe eines Stereotaktors (HORSLEY-CLARK). Die Nadelspitzen liegen an bilateral-symmetrischen Gehirnstellen im Bereich des Thalamus und Hypothalamus. Der durch die Messung erfasste Gewebsbezirk beträgt etwa $0,25 \text{ mm}^2$.

Das Prinzip der Wärmeleitmessung wurde ursprünglich von GIBBS (1933) angegeben. Das Meßprinzip, das von GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT (1963) eingehend beschrieben worden ist, besteht darin, daß die Temperaturdifferenz zwischen einem geheizten und nicht geheizten Körper (Goldplättchen oder Hohnadel) des Wärmeleitmessers fortlaufend registriert wird. Damit wird es möglich, den Grad des Wärmeabtransports von dem geheizten Körper, der auf der Gehirnoberfläche bzw. im Gehirn liegt, fortlaufend zu registrieren. Die Beziehung zwischen Wärmeabtransport und Durchblutung auf der Gehirnoberfläche wurde von BETZ, INGVAR u. LASSEN (1965) untersucht. Es zeigte sich, daß die Beziehung zwischen Wärmeabtransport und Durchblutung auf der Gehirnoberfläche bei kombinierten Messungen des Wärmeabtransports und einer ⁸⁵ Krypton-Clearance meist nicht linear ist, sondern daß bei Erhöhung der Durchblutung die Wärmetransportzahl langsamer zunimmt. Die Beziehung zwischen Durchblutung und Wärmeabtransport ist von Messort zu Messort etwas verschieden. Da aber bei der folgenden Untersuchung lediglich fortlaufende Messungen des Wärmeabtransports durchgeführt wurden, kann die Durchblutung nur im relativen Durchblutungsmaß ($\text{cal. cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$) angegeben werden.

2. Messung des Sauerstoffdrucks auf der Gehirnrinde

Der Sauerstoffdruck (P_{O_2}) wurde mit einer Mehrdraht-Platinelektrode gleichzeitig mit der lokalen Durchblutung auf der Grosshirnoberfläche fortlaufend registriert. Die Elektrode stellt eine Modifikation der von GLEICHMANN u. Mitarb. (1962 a, 1962 b) angegebenen Elektroden dar, deren Meßprinzip von CLARK u. Mitarb. (1953) entwickelt wurde. Die von uns verwendete Elektrode hat 15 μ dicke Drähte aus Platin, die in Glas eingeschmolzen sind und mit denen an 10 Punkten eines etwa 12 mm² großen Bezirks der Gehirnoberfläche die absoluten Sauerstoffdrucke gleichzeitig erfaßt und integriert werden. Der Vorteil dieser Methode gegenüber früher beschriebenen Meßanordnungen ist der geringe Rühreffekt (weniger als 1 %) und die hohe Meßempfindlichkeit. Der Strom, der von einem einzelnen Draht dieser Elektrode geliefert wird, ist sehr klein (10^{-9} Amp. bei 150 mm Hg P_{O_2}), so dass die große Zahl von Drähten eine wesentliche Verbesserung darstellt.

3. Messung des corticalen Kohlendioxyddrucks

Der corticale P_{CO_2} wurde mit einer temperierten Meßelektrode registriert. Die Elektrode, die von der Firma ESCHWEILER, Kiel gebaut wurde, besteht aus einer pH-Elektrode, deren Glasmembran flach ist und aufs Gehirn aufgesetzt werden kann. Die Glasmembran ist mit gasdurchlässigem Teflon

überzogen, so daß lediglich CO_2 diffundieren kann und zu Veränderungen des pH an der Membran führt. Die Gegenelektrode ist ebenfalls im temperierbaren Mantel untergebracht. (Einzelheiten zur Konstruktion: ARNDT u. Mitarb. 1966).

4. Messung des corticalen extracellulären pH

Die von uns verwendete pH-Glaselektrode wurde als spezielle Anordnung für Messungen auf der Gehirnoberfläche von der Fa. INGOLD, Frankfurt/M. entwickelt. Es handelt sich dabei um eine Meßkette, bei der die Bezugselektrode einen sehr geringen Abstand von der Meßelektrode hat. Der Meßbereich beträgt 30 mm^2 . Die Meßanordnung ist so angebracht, daß mit Hilfe eines Stereotaktors die Glasmembran leicht auf die Gehirnoberfläche aufgesetzt werden kann. Ein störender Druck wird dabei auf die Oberflächen nicht ausgeübt und das pH in dem Flüssigkeitsfilm zwischen Gehirnoberfläche und Elektrode fortlaufend registriert.

5. Kohlendioxydanalyse der Luft

Den CO_2 -Gehalt der Luft analysierten wir mit einem Infrarotanalysator (URAS), der zur Messung von Gaskomponenten dient, die ein bestimmtes Absorptionsmaximum in infraroten Bereich haben, und die sich von Absorptionsspektren der übrigen Gaskomponenten in geeigneter Weise unterscheiden. Das von uns verwendete Gerät wurde von der Fa. HARTMANN & BRAUN, Frankfurt/M. hergestellt.

Die verwendeten Eichgase wurden nach der von SCHOLANDER (1947) angegebenen Methode analysiert.

6. Messung des Luftsauerstoffgehaltes

Der Luftsauerstoffgehalt wurde mit einem Oxymeter, das den paramagnetischen Effekt des Sauerstoffs als Meßprinzip verwendet, analysiert. Bei den Versuchen wurde ein Analysator der Fa. BECKMANN, München verwendet.

7. Messung des endexpiratorischen CO_2 -Gehaltes

In eine Trachealkanüle wurde ein dünner Polyäthylen-schlauch weit in den Bronchus vorgeschoben und fortlaufend Luft angesaugt, deren CO_2 -Konzentration registriert wurde. Als endexpiratorischer CO_2 -Gehalt wurden die Spitzen des bei jeder Expiration erreichten CO_2 -Gehaltes bezeichnet. Zwar änderte sich der arterielle $^{\text{P}}\text{CO}_2$ stets in der gleichen Richtung wie der endexpiratorische CO_2 -Gehalt, doch ließ sich bei der verwendeten Technik nicht sicher sagen, wie groß der Gradient zwischen endexpiratorischem CO_2 -Gehalt und CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes war.

8. Messung des arteriellen Blutdrucks

Der arterielle Blutdruck wurde mit Hilfe eines Statham-Elements in der Brustorta gemessen. Ein dünner Polyäthylen-Katheter wurde durch die Femoralarterie in die Aorta vorgeschoben und an das Meßelement angeschlossen. Zur Injektion vasoaktiver Substanzen wurde ein weiterer Katheter in die

Femoralvene eingebunden.

9. Mikroverfahren zur Bestimmung des pH, P_{CO_2} , Standard-Bicarbonat, Base-Überschuß und Puffer-Base im Blut

Durch das Mikroverfahren (Mikro-Glas-Elektrode, Prinzip SANZ, 1957), sind aktueller pH, P_{CO_2} und pH nach Äquilibrierung mit zwei verschiedenen, bekannten CO_2 -Drucken im Blut zur Charakterisierung des Säure-Basen-Zustandes (Standard-Bicarbonat, Base-Überschuß und Puffer-Base) ermittelt worden. Aus dem Nomogramm (nach ASTRUP, ANDERSEN und JØRGENSEN: graphische Darstellung der Beziehung $\log P_{CO_2}$ und pH) wurden die Säure-Base-Werte (P_{CO_2} , Standard-Bicarbonat, Base-Überschuß und Puffer-Base)) berechnet.

Es wurde für die Messung des pH und P_{CO_2} das Gerät COMBI-ANALYSATOR der Fa. ESCHWEILER, Kiel verwendet. Das Gerät besteht aus Meßteil und Thermostatenteil mit Tripelgefäß-Meßeinheiten für pH-Meßkette, P_{CO_2} und P_{O_2} . Die Messung von pH-Wert und P_{CO_2} erfolgten nacheinander. Wir verwendeten für die Blutproben Glaskapillaren, deren Fassungsvermögen ca. 60 μ l, betrug. Sie wurden mit Blut gefüllt. Nach dem Füllen werden die Röhrchen verschlossen und ihr Inhalt durch mehrmaliges Hin- und Herbewegen durch einen Rührer mittels eines Magneten gemischt. Das Blut wurde aus den Ohrarterien oder der arteria femoralis der Versuchstiere entnommen. Der tatsächliche (aktuelle) pH-Wert wurde dann gemessen. Um mit bekannten CO_2 -Drucken zu äquilibrieren, wurde der Inhalt einer Kapillare in einem entsprechenden Gas 3-5 Min. lang geschüttelt. Das verwendete Nomogramm

stellt ein $\text{pH}/\log \text{P}^{\text{CO}_2}$ -Koordinatensystem dar. Zwei Kurven in diesen Koordinatensystem (die Puffer-Base und die Base-Überschuß-Kurve) gestatten die direkte Ablesung des Gehaltes an Puffer-Base und Base-Überschuß einer Blutprobe, wenn ihre $\text{pH}/\log \text{P}^{\text{CO}_2}$ -Linie bestimmt worden ist. Durch Äquilibrieren einer Blutprobe bei zwei bekannten CO_2 -Drucken und Messen der pH-Werte wird die Linie für eine Probe bestimmt. Wenn das aktuelle pH der Blutprobe bekannt ist, kann der P^{CO_2} leicht gefunden werden. Das Nomogramm ist besonders geeignet zur Berechnung der Säure-Basen-Faktoren (P^{CO_2} , Standard-Bicarbonat, Base-Überschuß und Puffer-Base), nachdem der tatsächliche pH und pH nach Äquilibrierung mit CO_2 bei zwei bekannten Drucken gemessen worden ist. Eventuelle Unterschiede die aus der Verwendung von Tierblut resultierten, konnten unberücksichtigt bleiben, weil nicht so sehr die absoluten $\text{pH}/\text{P}^{\text{CO}_2}$ Relationen als vielmehr die relativen Änderungen interessierten.

Material und Operationstechnik

Die Messungen für die akuten Versuche am Gehirn wurden an ausgewachsenen Katzen beiderlei Geschlechts, die mit Pentobarbital (25 mg/Kg) narkotisiert waren, durchgeführt. Nach Einführen des Katheters zur Blutdruckmessung sowie eines Katheters zur Injektion in eine periphere Vene wurden die Katzen tracheotomiert und in einen Stereotaktor eingespannt. Das Schädeldach wurde rechts und links des Sinus sagittalis in jeweils einer Größe von etwa 6 cm^2 eröffnet und die Gehirnoberfläche in der Region des Gyrus suprasylvicus und des

Gyrus marginalis freigelegt. Über das freigelegte Gebiet wurde ein dünner Film von Mylar (Hersteller: DU PONT, Genf) gelegt, wobei die Meßstellen für $^P\text{CO}_2$ -, pH-, $^P\text{O}_2$ -Elektroden und für den Wärmeleitmessser freiblieben. Die Meßelemente wurden sämtlich auf den Gyrus suprasylvicus oder Gyrus marginalis rechts und links aufgesetzt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Meßelemente die Gehirnoberfläche nicht deformierten. Zum Teil waren die Meßelemente federnd gelagert (BETZ u. SCHMAHL 1966) oder mit einem Gegengewicht versehen, so daß der Auflagedruck gering gehalten werden konnte. Die CO_2 -Elektrode wurde thermostatisiert. Bei der $^P\text{O}_2$ -Elektrode zeigte sich, daß bei häufiger Eichung eine Thermostatisierung nicht erforderlich war. Die Tiere atmeten spontan.

Die Bestimmungen der Säure-Base-Werte des Blutes bei 2-Stündiger Exposition an CO_2 wurden an 8 Katzen durchgeführt. Nach einführen von je einem Katheter in die vena und arteria femoralis wurden die Katzen in eine verglaste luftdichte Kammer (Größe 60 x 70 x 60 cm) gebracht und mit Zellstoff und Heizkissen zur Erhaltung ihrer konstanten Körpertemperatur zugedeckt. Unter atmosphärischer Luft wurden pH und $^P\text{CO}_2$ -Werte des arteriellen und venösen Blutes gemessen. Die Kammer wurde danach geschlossen und mit Gasgemischen durchströmt. Die narkotisierten Katzen atmeten während 2 Stunden 5 % CO_2 , 20 % O_2 und 75 % N_2 . Der CO_2 -Gehalt wurde mit dem URAS, der Sauerstoffgehalt mit dem Oxyrometer kontrolliert. Während und 10 Minuten nach der 5 % CO_2 -Atmung wurden pH und $^P\text{CO}_2$ gleichfalls gemessen.

Von BETZ (1963) waren bei Katzen chronische Belastungen mit CO_2 durchgeführt worden. Die gleiche Versuchsanordnung wurde von mir bei Kanninchen verwendet. Die Tiere wurden narkotisiert und eine doppellaufige Wärmeleitsonde mit Hilfe des Stereotaktors im Hypothalamus bzw. Thalamus implantiert. Nach einer Woche hatten sich die Tiere erholt und die Sonden waren gut eingeeilt. Die Tiere wurden in dieselbe verglaste luftdichte Kammer gebracht (s.o.). Die Versuchskammer bot den Tieren eine ausreichende Bewegungsfreiheit. Die Tiere wurden täglich 8 Stunden lang 5 % CO_2 in der Atemluft ausgesetzt. Der CO_2 -Gehalt wurde mit dem URAS, der Sauerstoffgehalt der Luft mit dem Oxymeter kontrolliert, und die Kammer in kurzen Zeitabständen mit einem CO_2 -Sauerstoff-Stickstoffgemisch durchgespült. Die Gehirndurchblutung wurde am wachen, frei beweglichen Tier täglich fortlaufend registriert.

Die Säure-Base-Werte wurden bei diesen Meßbedingungen an 8 Kaninchen und einer Katze bestimmt. Vor Beginn der Exposition an erhöhtes CO_2 wurde das aktuelle pH und das pH nach Äquilibrierung mit zwei verschiedenen bekannten CO_2 -Drucken gemessen. Gleich nach jeder Exposition sowie am Ende des Adaptationsversuchs, wenn das Tier noch in der künstlichen Atmosphäre war, wurde der Meßvorgang wiederholt.

Es wurde das Nomogramm von ASTRUP, ANDERSEN u. JØRGENSEN zur Bestimmung der Säure-Base-Werte verwendet. Um die Zunahme der Luftfeuchtigkeit während der Versuchsdauer zu vermeiden, wurde ein Gefäß mit Chlor-Calcium in den Kasten gesetzt.

C. Ergebnisse

1. Wirkung von akuter Erhöhung von Kohlendioxyd in der Atemluft

a) Normales Gehirn

Bei narkotisierten Katzen bewirken Erhöhung des Kohlendioxydgehaltes in der Atemluft schon bei 1 % CO_2 Steigerungen der Gehirndurchblutung. Eine sichere Festlegung der Schwelle ist nicht möglich, da die Tiere mit ihrer Atmung stark unterschiedlich reagieren. Bei manchen Tieren traten starke Atemsteigerungen auf und in diesen Fällen reagierte die Durchblutung nicht so ausgeprägt wie bei solchen Tieren, bei welchen geringere Atemsteigerungen zu registrieren waren. Bei länger anhaltender Belastung mit 1 % CO_2 ging die Durchblutung in einzelnen Fällen innerhalb von 10--60 Min. wieder auf den Ausgangswert zurück.

Bei schrittweiser Erhöhung des CO_2 -Gehaltes in der Atemluft steigt die Gehirndurchblutung an. In 7 von 15 Fällen entsprechen die Steigerungen der Gehirndurchblutung der Konzentration von CO_2 in der Atemluft. In Abb. 3 ist ein Versuch dargestellt, bei welchem jeweils 5 - 10 Min. lang ein Luft- CO_2 -Gemisch mit zunächst niedrigem, dann höheren CO_2 -Gehalt gegeben wurde. Zwischen den einzelnen Expositionen an CO_2 atmete das Tier jeweils 10 - 15 Min. lang atmosphärische Luft. Die Abbildung zeigt Änderungen sowohl der Durchblutung als auch des Kohlendioxyddrucks auf der Gehirnrinde, des corticalen Sauerstoffdrucks, des arteriellen Blutdrucks, des

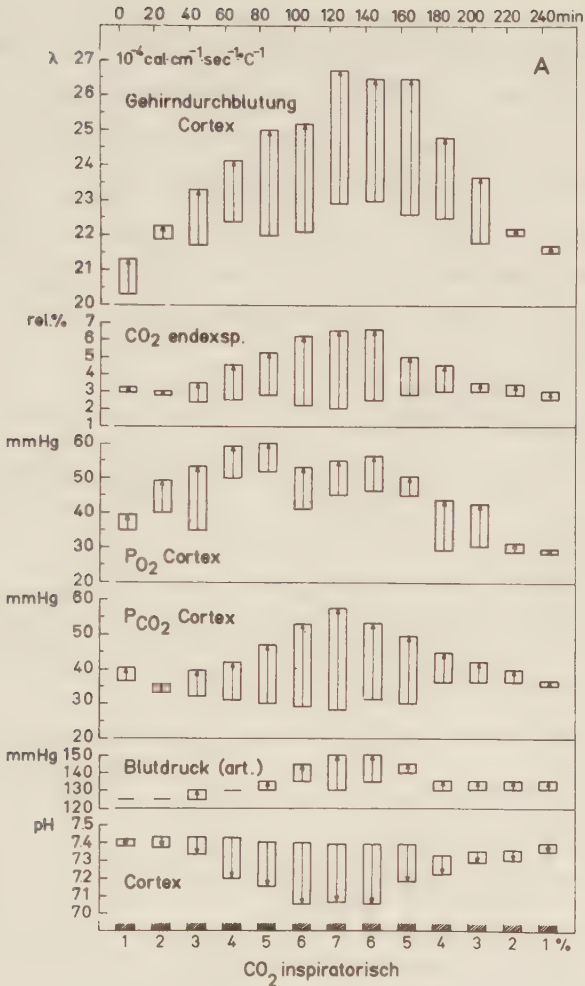


Abb. 3 Durchblutung und P_{O_2} des rechten Gyrus suprasylvicus, P_{CO_2} und pH des linken Gyrus suprasylvicus, Blutdruck und endexpiratorischer CO₂-Gehalt bei Atmung von CO₂-haltigen Luftgemischen, die in Perioden von 10 Min. Dauer in steigender und fallender Konzentration gegeben wurden.

extracellulären corticalen pH und des endexpiratorischen CO_2 -Gehaltes bei der zunehmenden CO_2 -Belastung. Der P_{CO_2} der Gehirnrinde steigt entsprechend dem endexpiratorischen CO_2 -Gehalt an, der Blutdruck steigt geringfügig an. Die Abb. 4 stellt die Beziehung zwischen den Änderungen der Durchblutung und der Änderung des corticalen Kohlendioxyddrucks sowie der Durchblutung und der Änderung des pH dar.

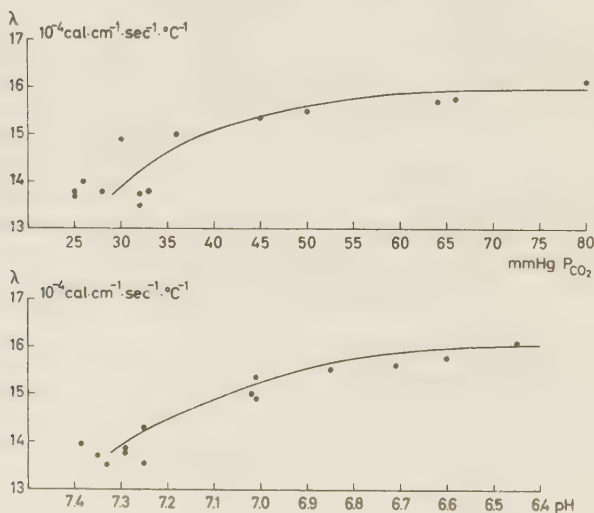
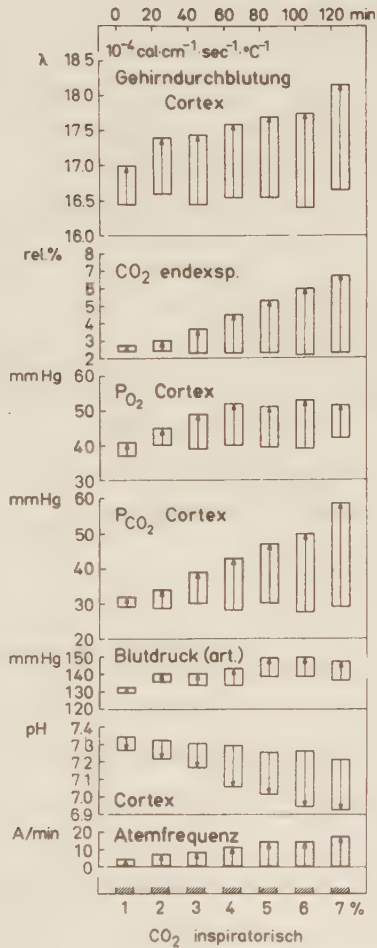


Abb. 4 Beziehung zwischen den Änderungen der Wärmetransportzahl (λ) und des corticalen Kohlendioxyddruckes sowie der Änderung des corticalen pH.

Man erkennt aus den Beziehungen, daß Durchblutung und CO_2 - Druck parallel ansteigen und anderseits Durchblutungsanstiege mit Verminderungen des corticalen pH gekoppelt sind.

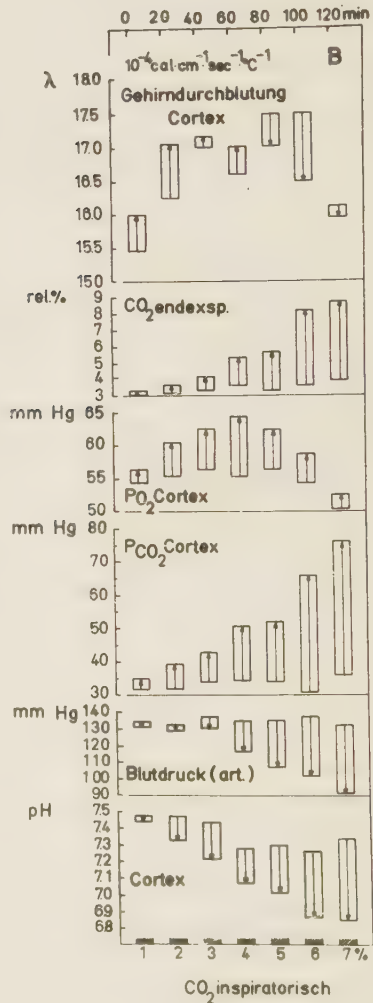
In der Abb. 5 ist bei einer Serie von 7 Versuchen diese Beziehung als Mittelwert aus den 7 Versuchen dargestellt.

Abb. 5 Mittelwerte der sieben Versuchsserien bei Atmung von CO_2 -haltigen Luftgemischen. Durchblutung, P_{O_2} , P_{CO_2} , pH, Blutdruck, endexpiratorischer CO_2 -Gehalt und Atemfrequenz. Experimentelles Vorgehen wie in Abb. 3.



Es zeigt sich, daß aus dem Einzelversuch ermittelten Werte auch bei größeren Versuchszahlen bestätigt werden können.

Abb. 6 Einfluß der Blutdruckverminderung auf die Gehirndurchblutung bei Atmung von höheren CO_2 - Konzentrationen.



Nicht immer findet sich jedoch bei den Untersuchungen ein derartig gleichmäßiges Verhalten von Gehirndurchblutung und PCO_2 . In einigen Fällen sahen wir bei Erhöhung des CO_2 - Gehaltes in der Atemluft eine deutliche Verminderung des arteriellen Blutdrucks, welche die Gehirndurchblutung beeinflusst. Es kam in diesen Fällen bei hohen CO_2 -Konzentrationen nicht zu einer Durchblutungssteigerung, sondern zu einer Durchblutungsverminderung. Hierbei wurde dann die Beziehung zwischen Durchblutung und PCO_2 , bzw. zwischen Durchblutung und pH nicht so eindeutig verändert wie in Abb. 4. Die Abb. 6 zeigt ein derartiges Beispiel.

Um die Wirkung von CO_2 auf die Gehirndurchblutung erfassen zu können, ist es aus den angeführten Gründen daher bisweilen zweckmäßiger, nicht die Durchblutung als Parameter für die Wirkung von CO_2 auf den Gehirnkreislauf zu verwenden, sondern den lokalen Gefäßwiderstand. Dieser berücksichtigt die Änderung des Blutdrucks.

Die Errechnung der Änderung des Gefäßwiderstandes stößt bei der Messung der Durchblutung mit Wärmeleitsonden auf gewisse Schwierigkeiten. Um eine Errechnung durchführen zu können, wurde angenommen, daß die Änderung der Wärmetransportzahl der Durchblutungsänderung linear proportional ist. In vielen Fällen von Messungen der Gehirndurchblutung auf der Gehirnoberfläche trifft das zu, wie aus Untersuchungen von BETZ, INGVAR u. Mitarb. (1966) hervorgeht. Zur Errechnung der Widerstandsänderung wurde der Wert vor Beginn der

ersten CO_2 -Belastung als Ausgangswert eingesetzt. Dieser Wert wurde als 100 % Durchblutung gesetzt. Die Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem Totwert, der nach Untersuchungen von BETZ u. HENSEL (1962) beim Gehirn $12,06 \pm 0,36 \cdot 10^{-4} \text{ cal. cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ betrug, wurde als linear veränderlich zu der Durchblutung angesehen. Auch die Druckänderungen wurden als prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Die Änderung des Widerstandes (ΔW) ergibt sich dann aus:

$$\Delta W = \left[\frac{100 + \Delta P (\%) }{100 + \Delta \lambda (\%) } - 1 \right] \cdot 100 (\%)$$

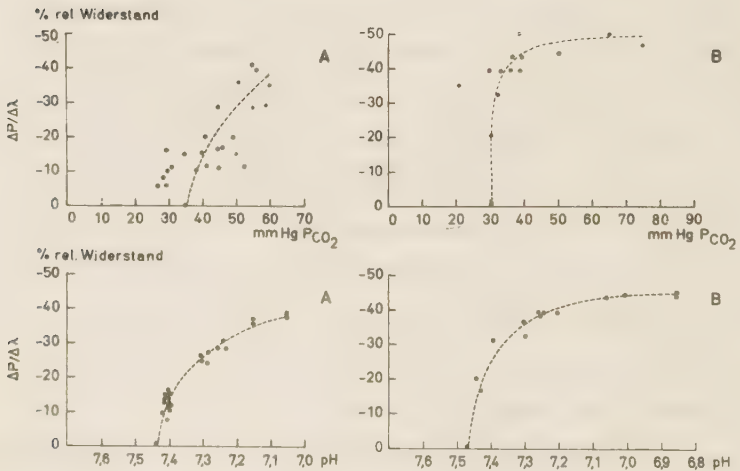


Abb. 7 A. Beziehung zwischen lokaler corticaler Gefäßwiderstandsverminderung und Änderung des corticalen P_{CO_2} (obere Zeichnung) sowie zwischen Widerstandsverminderung und Änderung des extracellulären pH des in Abb. 3 dargestellten Versuches (untere Zeichnung). B. Die gleichen Beziehungen für den in Abb. 6 dargestellten Versuch.

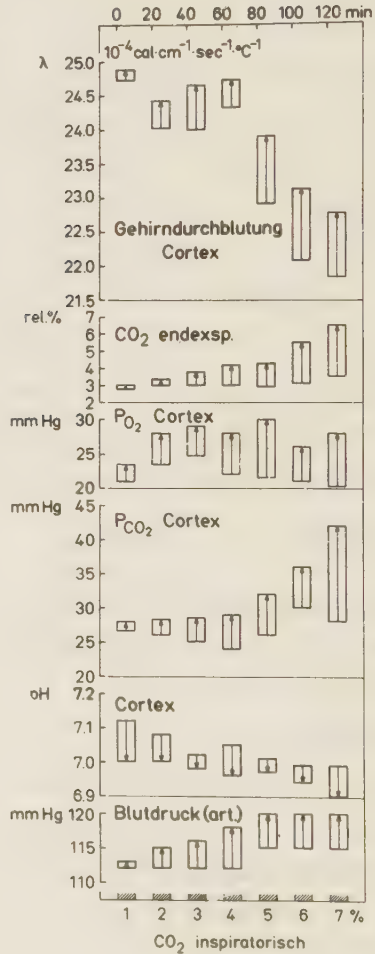
Die Korrelation der Widerstandsänderung zur Änderung des P_{CO_2} und zur Änderung des pH bei 2 Versuchen ist in Abb. 7 dargestellt. Bei dem ersten dieser beiden Versuche handelt es sich um das Experiment, das in Abb. 3 beschrieben wurde. Beim zweiten Versuch handelt es sich um das Experiment, das in Abb. 6 beschrieben wurde. In beiden Fällen kann man erkennen, daß eine Beziehung zwischen der Änderung des P_{CO_2} und der Widerstandsänderung und auch zwischen der Änderung des pH und Widerstandsänderung besteht. Diese Korrelation ist allerdings bei der Beziehung zwischen pH und Widerstand besser als bei der zwischen P_{CO_2} und Gehirngefäßwiderstand, denn die Meßpunkte um die durchgelegte Linie streuen bei der P_{CO_2} / Widerstandsrelation stärker als bei der pH / Widerstandsrelation. Das ist ein Hinweis darauf, daß die Änderungen des Kohlendioxiddrucks nicht so eindeutig mit der Widerstandsänderung des Gehirngefäßsystem korrelieren wie die pH-Änderungen.

b. Durchblutung und pH beim Gehirnödem

Bei den dargestellten Untersuchungen zeigt es sich, daß in einem Drittel der Fälle sich während der länger dauernden CO_2 -Belastungen ein Gehirnödem entwickelte. Die Abb. 8 zeigt ein derartiges Beispiel. Beim Ödem, bei dem eine mechanische Behinderung der Durchblutung besteht, führt CO_2 noch zu kurz-dauernden Steigerungen der Gehirndurchblutung, die eindeutigen Beziehungen zwischen pH und Gefäßwiderstand oder P_{CO_2} und Gefäßwiderstand sind jedoch nicht mehr zu finden.

Es kann aus diesen Versuchen zunächst geschlossen werden, daß physiologischerweise eine Beziehung zwischen extracellulärem corticalem pH und dem Gehirngefäßwiderstand besteht,

Abb. 8 Beziehung zwischen Durchblutung und corticalem pH beim Gehirn-ödem.



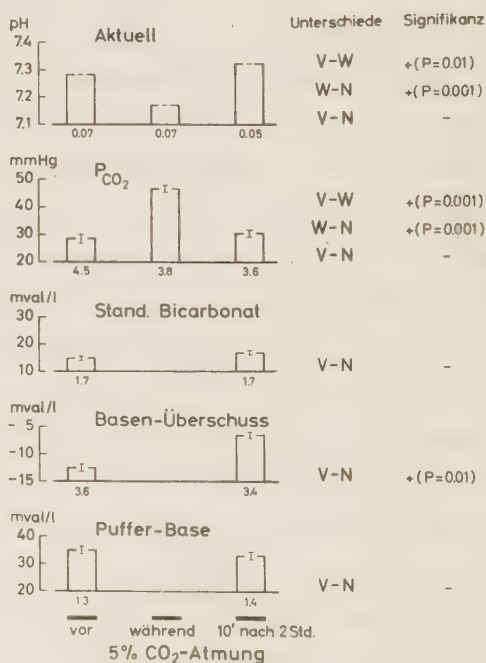
daß jedoch bei Behinderungen der Zirkulation im Gehirn durch ein Gehirnödem diese Beziehung aufgehoben ist.

2. Die Wirkung von zweistündiger Atmung von CO_2 auf den Säure-Basenhaushalt im Blut

Wegen der relativ geringen Blutmenge der von uns verwendeten kleinen Versuchstiere konnten die Änderungen des Säure-Basenhaushaltes im Blut bei den im ersten Abschnitt der Ergebnisse beschriebenen Versuchen nicht gleichzeitig mit den Messungen der Gehirndurchblutung durchgeführt werden. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß schon die Entnahme von 1 ml Blut bei einem Kaninchen oder bei einer Katze zu einer Reaktion der Gehirndurchblutung führt. Daher wurden die folgenden Untersuchungen in einer besonderen Serie durchgeführt. Bei andauernder Beatmung mit 5 % CO_2 (Spontanatmung der Tiere), wurden die Änderungen des aktuellen pH, des PCO_2 , des Standard-Bicarbonats, des Basen-Überschusses und der Puffer-Basen im arteriellen Blut gemessen bzw. errechnet. Der Blut-pH-Wert lag im Mittel bei pH 7,29, der PCO_2 bei 29 mm Hg, das Standard-Bicarbonat bei 15 mval/l., der Base-Überschuß bei -12,5 mval/l. und die Puffer-Base bei 34 mval/l.. Diese Werte wurden bei bereits narkotisierten Tieren gewonnen. Es ist also ein Rückschluß auf die beim wachen Tier vorliegenden Werte nicht ohne weiteres möglich. Während der Beatmung sank das pH von 7,29 auf 7,18 ab bei einem Anstieg des PCO_2 von 29 auf 46 mm Hg. Nach Beendigung des Versuches war das aktuelle pH geringfügig erhöht. Die Unterschiede des pH und

des P_{CO_2} vor dem Versuch zu den Werten während der CO_2 -Beatmung waren signifikant different. Die Differenzen des pH, des P_{CO_2} , des Standard-Bicarbonatwertes und der Puffer-Base vor dem Versuch zu den Werten nach dem Versuch waren nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Veränderung des Basen-Überschusses nach 2 Stunden CO_2 -Beatmung, der Wert betrug nur noch -6,5 mval/l.. Die Abb. 9 gibt eine Zusammenfassung der Versuche bei 8 Tieren.

Abb. 9 Änderung
des Säure-
Basenhaushaltes im
Blut. Dargestellt
sind die Mittel-
werte bei 8 Katzen.
Das aktuelle pH, P_{CO_2}
Standard-Bicarbonat,
Basen-Überschuß und
Puffer-Base vor (V),
während (W) und 10 Min.
nach (N) 2-stündiger
Atmung von 5 % CO_2 -
Luftgemisch.



Die Standard-

abweichungen (σ) werden als Zahlen unter den Säulen, die Standardabweichungen des Mittelwertes aus den Messungen (σ_M) werden auf den Säulen mit Strichen vermerkt.

Aus diesen Versuchen läßt sich zusammenfassend schließen, daß während 2-stündiger Erhöhung des CO_2 die Blut-pH-Werte abfallen, die Blut- CO_2 -Werte ansteigen, daß aber im Verlauf von 2 Stunden eine Tendenz zur Erhöhung der Puffer-Basen zu erkennen ist.

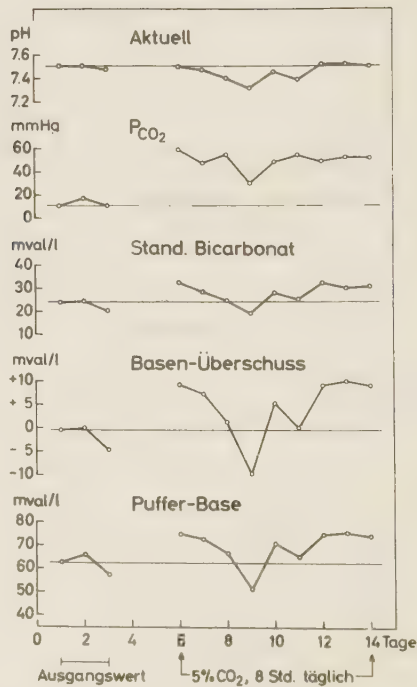
3. Wirkung von langdauernder, täglich wiederholter CO_2 - Atmung auf den Säure-Basenhaushalt des Blutes.

Bei den Tieren (Katzen und Kaninchen) zeigte sich hinsichtlich des Verhaltens bei erhöhtem CO_2 -Gehalt in der Atemluft kein wesentlicher Unterschied. Die Tiere, die täglich 8 Stunden lang einer Atmosphäre von 5 % CO_2 in 20 % O_2 und 75 % Stickstoff ausgesetzt waren, reagierten anfänglich mit einer gewissen Unruhe. Die Tiere beruhigten sich aber nach 2 oder 3 Tagen und nahmen während der Versuche Nahrung auf. Ein Tier erlitt einen Gewichtsverlust, erreichte aber seinen Ausgangswert nach einigen Tagen wieder. Es war bei allen Tieren während der Versuche eine Hyperventilation zu beobachten. Da die Tiere in einem geschlossenen Kasten waren, konnten die Veränderungen des Atemvolumens nicht im einzelnen analysiert werden. HÄBISCH (1949), der ähnliche Versuche durchführte, meinte, daß der Anstieg der alveolären CO_2 -Konzentration der gleichbleibenden inspiratorischen CO_2 -Konzentration nicht entspricht. Er diskutiert auch, daß Änderungen der Erregbarkeit des Atemzentrums im Verlaufe einer längerdauernden CO_2 -Belastung auftreten.

Die Versuche mit langdauernder CO_2 -Belastung wurden an

wachen Tieren vorgenommen. Das Blut mußte aus den Ohrarterien der Kaninchen entnommen werden. Da die Ohrhaut für P_{CO_2} durchlässig ist, war zu erwarten, daß die P_{CO_2} -Werte niedriger und die pH-Werte höher lagen als im Femoralisblut bei nar-
kotisierten Katzen. Das zeigte sich auch im Durchschnitt der Versuche. Es kommt jedoch auch bei diesen Experimenten nicht auf die absoluten Werte des arteriellen pH und des arteriellen P_{CO_2} an, sondern auf die relativen Verschiebungen von pH und P_{CO_2} im Verlauf der langdauernden Exposition.

Abb. 10 Der Säure-
Basenhaus-
halt eines Einzelver-
suches vor und im
Verlauf von 9 Tagen.
Das Versuchstier war
täglich 8 Stunden 5 %
 CO_2 -Luftgemisch aus-
gesetzt.



Da das Blut stets an denselben Gefäßen entnommen wurde, sind die möglichen Fehler durch Diffusion des CO_2 durch die Ohrhaut für die Ergebnisse nicht wesentlich. Sowohl bei dem in Abb. 10 dargestellten Einzelversuch als auch bei den zusammengefassten Versuchen in Abb. 11 zeigt sich, daß während der CO_2 -Belastung am 9. Tag nach Beginn der CO_2 -Atmung wesentlich andere Verhältnisse bestanden als während akuter CO_2 -Belastung. Der pH-Wert sinkt im Mittel von 8 Versuchen von 7,43 nur auf 7,40 ab, diese Änderung ist jedoch nicht

Abb. 11 Änderung des Säure-Basen-

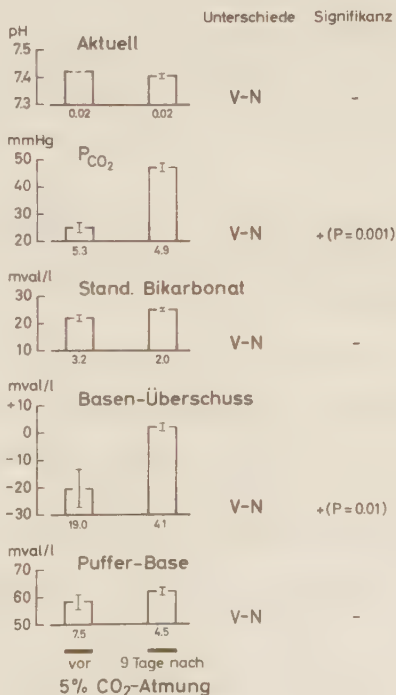
haushaltes im Blut bei acht wachen Kaninchen. Die Mittelwerte werden nach 9 Tagen bei täglicher, 8-stündiger Exposition von 5 % CO_2 gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

V = vor Beginn der Exposition

N = 9 Tage Exposition,

Blutentnahme noch während der 8-stündigen

CO_2 -Atmung des 9. Tages.



signifikant. Der P_{CO_2} steigt aber ganz ähnlich wie beim akuten Versuch an. Wir haben bei der P_{CO_2} Steigerung in den akuten Versuchen eine relative Veränderung des P_{CO_2} von + 18 Torr gesehen. Bei den chronischen Versuchen war die Steigerung + 21 Torr. Die relativen Änderungen sind also nahezu gleich. Standard-Bicarbonat war bei den chronischen Versuchen deutlich höher, wenn auch nicht signifikant erhöht, der Base-Überschuß wurde positiv, die Puffer-Basen stiegen deutlich an. Beim Basen-Überschuß war eine hohe Signifikanz der Veränderung nachweisbar. Das wesentliche Ergebnis bei Ende der chronischen CO_2 -Belastung läßt sich also folgendermaßen zusammenfassen: Bei ähnlich großer Erhöhung des P_{CO_2} wie im akuten Versuch haben wir keine signifikante Änderung des Blut-pH mehr.

Beziehung von Gehirndurchblutungsänderungen bei chronischer CO_2 -Belastung zu den Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts im Blut.

Von BETZ (1963) war bei Katzen bereits gesehen worden, daß während langdauernder CO_2 -Belastung die Gehirndurchblutung anfänglich wie im akuten Versuch stark anstieg, daß aber nach 14 Tagen die Durchblutungsveränderungen allmählich zurückgingen und daß schließlich die Durchblutung auf Erhöhung des P_{CO_2} in der Atemluft nicht mehr oder nur noch gering reagierte. Um auszuschließen, daß diese Reaktionen nur bei den Katzen und nicht auch bei Kaninchen auftraten, wurde in zwei Fällen die Gehirndurchblutung auch bei Kaninchen über längere Zeit registriert, wobei zu sehen war, daß auch bei

Kaninchen ganz ähnliche Durchblutungsreaktionen wie bei Katzen auftraten Abb. 12. Bei täglich 8 -ständiger Belastung

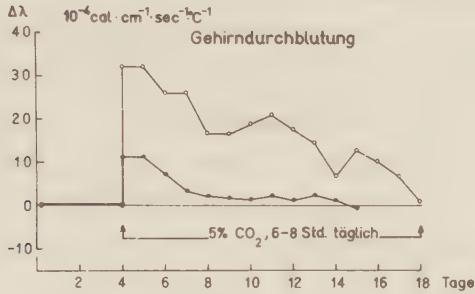


Abb. 12 a. Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta\lambda$) im Inneren des Gehirns (Hypothalamus) bei zwei wachen, frei beweglichen Katzen während 5 % CO_2 -Atmung im Verlauf von 14 Tagen (BETZ 1963).

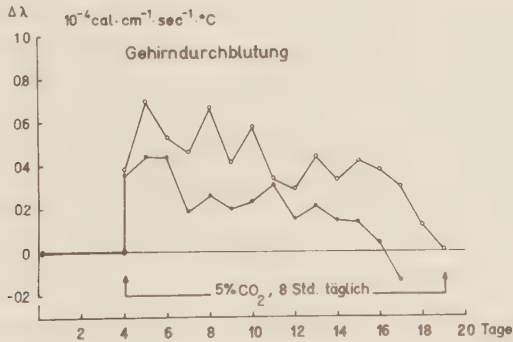


Abb. 12 b. Die gleichen Änderungen bei zwei Kaninchen.

mit 5 % CO_2 ging die anfängliche Erhöhung der Gehirndurchblutung allmählich wieder zurück und nach 16 Tagen war die Durch-

blutung wieder wie anfänglich, obwohl der CO_2 -Gehalt erhöht war. Die Beziehung zwischen Gehirndurchblutungsänderung und den Änderungen von Blut-pH, P_{CO_2} , Standard-Bicarbonat, Base-Überschuß und Puffer-Base eines Einzelversuchs sind in Abb. 13

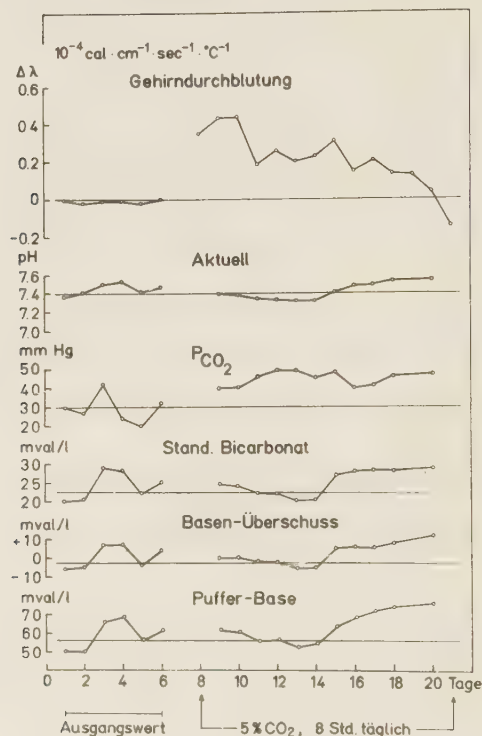


Abb. 13 Beziehung zwischen Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta\lambda$) und Säure-Basenhaushalt im Blut eines Einzelversuches, vor und bei chronisch-intermittierender Applikation von 5 % CO_2 , täglich 8 Stunden lang.

dargestellt. Man sieht auch bei diesem Versuch, daß die anfänglichen pH-Werte, die im Mittel bei 7,47 lagen, während der CO_2 -Belastung zunächst auf Werte bis zu 7,30 heruntergehen, daß es aber im Verlauf des Versuchs zu einer allmählichen Wiedererhöhung des pH kommt, obwohl der P^{CO_2} hoch bleibt. Daß die Gehirndurchblutung sich nicht direkt entgegengesetzt den Änderungen im pH verhält, könnte dadurch mitbedingt sein, daß der arterielle Blutdruck, der bei diesem Versuch nicht mitregistriert werden konnte, als eine weitere die Gehirndurchblutung beeinflussende Größe mit beachtet werden muß. Man erkennt ebenfalls aus diesem Versuch, daß zwischen der Gehirndurchblutung und dem P^{CO_2} keine eindeutige Beziehung besteht.

D. Diskussion der Ergebnisse

a) Zu den Methoden

Aus den Messungen der pH-Werte und der P^{CO_2} -Werte im Blut der verschiedenen Versuchstiere ergab sich, daß bei narkotisierten Tieren, niedrigere Ausgangswerte des pH und etwas höhere P^{CO_2} -Werte bestanden als bei den wachen Kaninchen. Die Streuungen der Werte lassen erkennen, daß die interindividuelle Variation bei beiden Gruppen nicht sehr groß war. Für die Beurteilung der Resultate im Hinblick auf die Bedeutung für die Durchblutungsregulation im Gehirn sind die Absolutwerte bei narkotisierten Tieren insofern bedeutsam, als die Gehirndurchblutung sehr stark von der Höhe des CO_2 und des pH-Wertes im Gehirn abhängt, und sich Veränderungen

in der Ventilation stark auf die pH-Werte im Gehirn auswirken. Bei der Narkose ist die depressorische Wirkung der Narkotika auf das Atemzentrum bei den einzelnen Tieren nicht gleichstark, so daß verschiedene Werte durch verschiedene Narkosetiefen entstehen können. Bei den gesunden, wachen Tieren entfällt diese Fehlermöglichkeit. In den Versuchen ist daher besonders darauf geachtet worden, daß die Tiere etwa im gleichen Narkosezustand waren und daß eine flache Narkose eingehalten wurde. Die flache Narkose ist auch die Ursache dafür, daß relativ viele Tiere während der Experimente ein Gehirnödem bekamen. Bei sehr tief narkotisierten Tieren trat ein Gehirnödem in geringerem Maße auf als bei flacher Narkose. Die Messungen der lokalen Gehirndurchblutung mit Wärmeleitmessern ergibt ein relatives Durchblutungsmaß. Für die Beurteilung der Veränderungen im Säure-Basenhaushalt auf die Gehirndurchblutung sind daher auch hier nur die relativen Veränderungen, vor, während und nach den CO_2 -Beatmungen auswertbar.

Zur Bedeutung des CO_2 -Drucks im Blut für die Durchblutungsregulation im Gehirn

Seit den Untersuchungen von NOELL u. SCHNEIDER wurde allgemein angenommen, daß das CO_2 physiologischerweise der wesentliche Parameter für die Regulation der Gehirndurchblutung war. NOELL u. SCHNEIDER (1942/43) konnten zeigen, daß mit Erhöhung des CO_2 -Gehaltes in der Atemluft und im Blut

die Gehirndurchblutung anstieg und daß der Gefäßwiderstand im Gehirn entsprechend dem P_{CO_2} im Blut absank. Diese Ergebnisse sind später von vielen Autoren bestätigt worden.

Die Steigerung der Gehirndurchblutung unter bestimmten Bedingungen z.B. im Sauerstoffmangel bei gleichzeitiger Verminderung des P_{CO_2} im Blut infolge Hyperventilation, wurde damit erklärt, daß es sauerstoffempfindliche Rezeptoren im Gehirn oder an den Ausstrombahnen der Gehirngefäße gäbe.

SCHNEIDER(1964) zeigte, daß schwellenlos und mit großer Empfindlichkeit die Gehirndurchblutung bei einer Veränderung des CO_2 - Drucks im Blut variiert, jedenfalls bis zu einem Grenzwert.

Er schreibt: "Senken wir den CO_2 -Druck, z.B. durch Hyperventilation, dann sinkt die Gehirndurchblutung zunächst linear ab. Dann biegt die Kurve jedoch ab und verläuft nunmehr parallel zur Abszisse, d.h. eine weitere Senkung des P_{CO_2} wird wirkungslos. Das ist jeweils der Fall, wenn die Durchblutung auf rund 50 bis 60 % der Norm abgefallen ist. Das führt nun zu einem Sauerstoffmangel im Gewebe, wodurch vom Gewebe aus jede weitere Vasokonstriktion rückgängig gemacht wird.

Wir konnten feststellen, daß diese Abbiegung immer bei demselben O_2 -Druck im venösen Blut und damit an entscheidender Stelle im Gewebe eintrat, nämlich bei 19 mm Hg. Jede weitere Verminderung des P_{O_2} im Gewebe wird durch entsprechende Vasodilation aufgefangen. Daraus wird die klinisch wichtige Folgerung gezogen, daß die Gehirndurchblutung auf rd. 60 % der Norm absinken kann, bevor es zu Versorgungsstörungen des Gehirns kommt. Soweit halten die schützenden Fittiche der

CO₂ die Gehirndurchblutung über dem Pegelstand einer ungenügenden Versorgung. Unter Normbedingung ist die wirksamste Gefäßerweiternde Substanz für das Gehirn die Kohlensäure. Die so ausgelöste Durchblutungssteigerung mildert eine pH-Verschiebung im Gehirngewebe bei Steigerung des P_{CO_2} ".
(zit. nach SCHNEIDER , das ärztliche Gespräch 2 Symposium der Troponwerke am 30.4.1965).

Nach diesen Ausführungen scheint es wahrscheinlich, daß das CO₂ selbst und nicht die damit verbundene Veränderung des pH die Gefäßerweiterung im Gehirn auslöst. Wir konnten aber zeigen (BETZ u. KOZAK 1967), daß beim Sauerstoffmangel nicht die Beziehung zwischen Durchblutung und Sauerstoffdruck oder Durchblutung und CO₂ im Gewebe eindeutig war, sondern die Beziehung zwischen extracellulärem corticalem pH-Wert und der corticalen Durchblutung. Damit erscheint die Rolle des Sauerstoffdruckes als maßgebliches Agens für spezifische Gefäßrezeptoren in einem anderen Licht. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob der P_{CO_2} für die Einstellung der Höhe der Gehirndurchblutung die Bedeutung hat, die ihm bisher beigemessen wurde. Die ersten Zweifel an diesen Vorstellungen wurden von BETZ (1963) geäußert, da er bei Katzen , die längere Zeit unter einer Atmosphäre von erhöhtem CO₂ -Gehalt in der Atemluft lebten, ein Absinken der Gehirndurchblutung beobachtet hatte. Bei seinen damaligen Untersuchungen konnte er jedoch nicht sagen, ob etwa eine Veränderung der Totraumventilation (infolge Hyperventilation) den CO₂ -Druck

im Blut und im Gehirn so beeinflusst, daß u.U. gar kein erhöhter CO_2 -Druck im Gewebe mehr vorhanden war. SEVERINGHAUS u. Mitarb. (1967) zeigten bei Versuchen mit chronischer CO_2 -Belastung, daß keine eindeutige Korrelation zwischen CO_2 -Druck und Gehirndurchblutung bestand. Von SIESJÖ (1964) konnte gezeigt werden, daß bei Katzen, die 48 Stunden einem erhöhten CO_2 in der Luft ausgesetzt waren, zu einer Erhöhung des Bicarbonatgehaltes im Liquorraum und im Gehirngewebe kam.

b) Zu den akuten CO_2 -Belastungen

Wie die akuten Belastungen mit CO_2 zeigen, ist eine Korrelation zwischen CO_2 -Druckerhöhung und Gehirndurchblutungsänderung vorhanden. Die Punkte streuen jedoch um die hindurchgelegte Linie stark. Das könnte einerseits daran liegen, daß die Durchblutungsänderungen während der 10 Min. dauernden Perioden, in denen die Tiere erhöhte CO_2 -Konzentration atmeten, nicht konstant hoch blieben. Die einzelnen Meßpunkte der diese Beziehung darstellenden Abbildungen sind Mittelwerte aus jeweiligen Perioden erhöhter CO_2 -Atmung. Die gleichen Durchblutungswerte wurden jedoch der Beziehung zwischen Widerstandsverminderung und pH-Änderung auf der Gehirnrinde zugrundegelegt, wobei sich zeigte, daß die Streuung geringer war als bei der Beziehung zwischen P_{CO_2} und Gehirngefäßwiderstandsänderung. Aus den Versuchen kann geschlossen werden, daß die Widerstandsänderungen im

Gehirngefäßsystem nicht direkt durch CO_2 sondern durch einem Mechanismus bewirkt werden, der mit der durch CO_2 bedingten pH-Änderung zusammenhängt.

c) Zu den langfristigen CO_2 -Belastungen

Während die akuten Versuche bei Erhöhung der Gehirndurchblutung stets Verminderungen der corticalen pH-Werte und eine Erhöhung des P^{CO_2} im Blut zeigen, wobei eine Verminderung des pH im Blut auftritt, sieht man bei den langdauernden Expositionen an CO_2 kaum noch Veränderungen des Blut-pH, bei deutlicher Erhöhung des P^{CO_2} . Da bei diesen langfristigen Versuchen die Durchblutung wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, kann auch aus den langfristigen Expositionen an CO_2 geschlossen werden, daß keine Beziehung zwischen dem P^{CO_2} des Blutes und dem Widerstand im Gehirngefäßsystem besteht, die nicht mit Veränderungen des pH-Wertes gekoppelt ist. Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen die Frage, ob das Blut-pH der entscheidende Parameter für die Einstellung der Gefäßweite im Gehirn ist. Von BETZ u. HEUSER (1966) und von BETZ (1966/67) konnte gezeigt werden, daß bei Infusionen von fixen Säuren oder von Bicarbonat in das Blut eine Beziehung zwischen Blut-pH und Gehirndurchblutung ebenfalls nicht besteht. Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen, daß die engste Korrelation zwischen extracellulärem corticalen pH und dem Gefäßwiderstand besteht. Die hier vorgelegten Untersuchungen widersprechen diesen Resultaten nicht; denn das CO_2 diffundiert

außerordentlich schnell durch die Blutgefäße hindurch und führt wegen der geringen Pufferkapazität des Extracellulär-raums im Gehirn dort zu einer stärkeren pH-Veränderung als im Blut, so daß es sowohl im Blut als auch im Extracellulär-raum zu einer Verschiebung des pH-Wertes zur sauren Seite kommt. Mit den aus diesen Untersuchungen resultierenden Ergebnissen, daß nämlich nicht das CO_2 , sondern das durch die CO_2 -Veränderung bewirkte pH mit dem Gehirngefäßwiderstand korreliert, wird auch der Widerspruch aufgelöst, daß beim Sauerstoffmangel der CO_2 -Druck im Blut und im Gehirn absinkt, die Gehirndurchblutung aber trotzdem ansteigt. Bei schweren Sauerstoffmangel sieht man nämlich ebenfalls eine Verminderung des extracellulären corticalen pH bei einer Verschiebung des pH-Wertes im Blut zur alkalischen Seite hin.

E. Zusammenfassung

Bei Katzen und Kaninchen wurde die Wirkung von akuten und chronischen Kohlendioxyderrhöhung in der Atemluft auf die lokale Gehirndurchblutung und den Säure-Basenhaushalt untersucht.

Akute Versuche

Die akuten Versuche wurden an narkotisierten Katzen durchgeführt. Durch eine Kombination von Meßmethoden für Messungen von lokaler Gehirndurchblutung, extracellulären

corticalen pH, P_{O_2} und P_{CO_2} der Gehirnoberfläche konnte gezeigt werden, daß eine Erhöhung der CO_2 -Gehalt in der Atemluft bis 7 % schwellenlos zur Gehirndurchblutungssteigerung führte. Der Kohlendioxyddruck auf der Gehirnrinde stieg entsprechend dem endexpiratorischen CO_2 -Gehalt an. Entsprechend der Durchblutungssteigerung stieg der Sauerstoffdruck auf der Gehirnrinde an. Das pH auf der Gehirnrinde fiel entsprechend der Erhöhung der CO_2 -Konzentration ab. Der Blutdruck stieg geringfügig an. Die Durchblutungsreaktionen werden nicht allein durch die Gehirngefäßweite bedingt. Der Blutdruck kann sich bei Veränderungen des extracellulären pH in verschiedner Richtung ändern und die Durchblutungshöhe beeinflussen. Beim Gehirnödem wird die Reaktion der Durchblutung modifiziert. Das Verhältnis von Blutdruck zu Gefäßwiderstand des Gehirns bei CO_2 -Erhöhung wird so verändert, daß eine Durchblutungserhöhung resultiert. Die Abhängigkeit der lokalen Gehirndurchblutung vom extracellulären pH, ist deutlicher als vom corticalen P_{CO_2} . Die Veränderungen im Säure-Basengleichgewicht zeigten eine deutliche Tendenz zur Erhöhung der Pufferbasen nach 2-stündiger Expositionsdauer.

Chronische Versuche

Die chronischen Versuche wurden am wachen, frei beweglichen Kaninchen durchgeführt. Die Expositionsdauer an 5 % CO_2 betrug täglich 8 Stunden. Der Säure-Basenhaushalt und

die Gehirndurchblutung wurden untersucht. Nach initialer Steigerung sank die Gehirndurchblutung im Verlauf mehrerer Tage trotz des erhöhten P_{CO_2} im Blut allmählich ab. Die Puffer-Basen stiegen an. Die für die Durchblutungsregulation in Betracht kommenden Mechanismen werden diskutiert.

Tabellen

I. Akute Versuche (Katzen)

1. Ausgangswerte (vor der 5 % CO₂ -Inhalation)

Dat.	Katze	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	BÜ	PB
1.12.64	I	7,19	25,75	12,75	-18,50	35,00
4.12.64	II	7,39	25,10	17,00	- 8,75	37,00
8.12.64	III	7,245	33,20	14,50	-11,50	30,50
10.12.64	IV	7,23	22,75	13,25	-17,00	36,00
12.12.64	V	7,359	27,50	14,50	-10,50	27,50
15.12.64	VI	7,339	30,45	17,50	- 8,50	38,00
16.12.64	VII	7,27	26,50	14,75	-13,50	37,50
17.12.64	VIII	7,25	36,00	15,75	-11,00	36,00
	MW	7,282	28,40	15,00	-12,40	34,75

St.-Bic.: Standard-Bicarbonat

BÜ : Basen-Überschuß

PB : Puffer-Base

MW : Mittelwert

2. Während der 5 % CO₂ -Inhalation

Dat.	Katze	pH	P _{CO₂}
1.12.64	I	7,12	42,20
4.12.64	II	7,30	34,50
8.12.64	III	7,12	48,50
10.12.64	IV	7,095	59,00
12.12.64	V	7,198	39,00
15.12.64	VI	7,22	47,50
16.12.64	VII	7,169	46,10
17.12.64	VIII	7,145	54,00
	MW	7,171	46,41

3. 10 Min. nach Ende der 5 % CO₂ -Inhalation

Dat.	Katze	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	BÜ	PE
1.12.64	I	7,31	33,00	14,00	- 2,0	25,50
4.12.64	II	7,395	24,20	17,50	- 7,0	39,00
8.12.64	III	7,27	29,00	14,25	-10,5	31,25
10.12.64	IV	7,26	32,10	15,00	- 9,0	33,00
12.12.64	V	7,35	26,00	14,50	- 2,0	30,00
15.12.64	VI	7,39	30,88	18,50	- 3,0	33,50
16.12.64	VII	7,33	30,10	15,75	- 7,0	31,00
17.12.64	VIII	7,255	35,25	16,00	- 9,5	35,00
	MW	7,32	30,07	15,70	- 6,22	32,28

II. Chronische Versuche (Kaninchen)

Kaninchen I. Ausgangswerte

Dat.	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	BÜ	PB
1.2.65	7,39	37,00	23,00	- 2,0	57,00
2.2.65	7,37	26,00	20,00	- 8,0	54,00
3.2.65	7,41	34,00	23,00	- 2,0	58,00
4.2.65	7,36	49,00	22,50	- 2,5	57,00
5.2.65	7,34	10,00	17,00	-13,0	50,50
6.2.65	7,39	47,00	23,00	- 1,0	59,00
MW	7,38	33,83	21,41	- 4,75	55,91

Kaninchen I. Werte unter 5 % CO₂ -Inhalation

5.2.65	7,39	109	30,50	+ 7,0	72,50
6.2.65	7,33	106	27,00	+ 5,0	69,00
7.2.65	7,25	165	29,00	+ 7,0	72,00
8.2.65	7,35	78	25,00	+ 1,0	64,00
9.2.65	7,42	24	20,00	- 5,0	54,50
0.2.65	7,32	49	25,50	+ 3,5	65,00
1.2.65	7,44	52	28,00	+ 6,0	66,00
2.2.65	7,34	90	27,00	+ 5,0	65,00
3.2.65	7,46	26	24,50	+ 0,5	63,50
MW	7,38	77,66	26,25	+ 3,75	65,72

Kaninchen II. Ausgangswerte

Dat.	pH	P_{CO_2}	St.-Bic.	BÜ	PB
1.2.65	7,37	30,00	20,00	- 6,0	50,00
2.2.65	7,41	27,00	20,50	- 5,0	50,00
3.2.65	7,50	38,00	29,00	+ 7,0	66,00
4.2.65	7,54	24,00	28,00	+ 7,0	68,00
5.2.65	7,42	20,00	21,75	- 4,0	56,50
6.2.65	7,47	32,00	25,00	+ 3,5	61,00
MW	7,45	28,50	24,04	+ 1,25	58,59

Kaninchen II. Werte unter 5 % CO_2 -Inhalation

15.2.65	7,54	19,00	25,00	+ 3,5	61,00
16.2.65	7,53	10,00	19,50	- 6,0	48,50
17.2.65	7,395	40,00	24,00	$\pm$ 0,0	60,00
18.2.65	7,35	46,00	22,00	- 2,0	55,00
19.2.65	7,34	49,00	22,00	- 2,5	55,50
20.2.65	7,33	49,00	20,00	- 5,5	52,00
21.2.65	7,32	45,00	20,50	- 5,5	54,00
22.2.65	7,42	49,00	26,50	+ 5,0	62,00
23.2.65	7,45	40,00	26,50	+ 5,0	67,50
MW	7,40	38,50	22,80	- 4,0	57,27

Kaninchen III. Ausgangswerte

Dat.	pH	P_{CO_2}	St.-Bic.	BÜ	PB
5.1.65	7,31	26,00	18,00	-10,5	49,50
5.1.65	7,44	34,00	24,50	+ 1,0	57,00
7.1.65	7,46	33,00	25,00	+ 3,5	64,00
8.1.65	7,49	24,00	25,50	+ 3,0	62,00
9.1.65	7,38	31,00	20,50	- 5,0	52,50
10.1.65	7,38	30,00	21,50	- 4,75	55,00
11.2.65	7,385	12,50	18,00	- 8,5	50,00
MW	7,40	27,20	21,85	-10,625	55,70

Kaninchen III. Werte unter 5 % CO_2 -Inhalation

3.2.65	7,42	29,00	23,50	- 1,0	57,00
5.2.65	7,29	21,50	17,00	+13,0	50,50
7.2.65	7,47	12,00	18,50	- 8,0	47,00
9.2.65	7,35	54,00	22,50	- 2,0	61,00
11.2.65	7,40	30,00	22,50	- 2,0	59,00
13.2.65	7,42	23,00	22,00	- 2,0	58,00
MW	7,39	28,26	21,00	- 1,0	55,41

Kaninchen IV. Ausgangswerte

Dat.	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	BÜ	PB
25.1.65	7,29	06,00	08,00	-50,0	23,50
26.1.65	7,37	15,50	17,00	-11,0	45,00
27.1.65	7,29	06,00	12,00	-23,0	36,00
28.1.65	7,33	04,50	12,50	-21,0	37,00
29.1.65	7,31	38,00	19,00	- 7,5	50,00
30.1.65	7,40	50,00	25,00	+ 2,5	62,00
1.2.65	7,30	13,00	12,00	-17,0	32,00
MW	7,32	19,00	15,10	-25,4	40,80

Kaninchen IV. Werte unter 5 % CO₂ -Inhalation

3.2.65	7,50	17,50	24,00	± 0,0	60,00
5.2.65	7,47	20,00	22,50	- 2,0	58,00
7.2.65	7,44	16,50	20,00	- 6,0	55,00
9.2.65	7,31	54,00	20,00	- 6,0	56,50
11.2.65	7,45	48,00	28,00	+ 6,5	68,00
13.2.65	7,37	25,00	20,50	- 6,0	54,50
MW	7,42	30,10	22,50	-4,5	58,66

Kaninchen V. Ausgangswerte

Dat.	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	Bü	PB
4.3.65	7,49	13,00	24,50	+ 0,5	64,50
5.3.65	7,46	19,00	24,00	± 0,0	63,00
6.3.65	7,475	41,00	28,00	+ 6,0	70,00
8.3.65	7,435	64,00	28,00	+ 6,0	70,00
10.3.65	7,43	11,50	21,00	- 5,0	58,00
MW	7,458	29,70	25,10	+ 3,75	65,10

Kaninchen V. Werte unter 5 % CO₂ -Inhalation

2.3.65	7,38	66,00	24,50	+ 0,5	65,00
3.3.65	7,20	35,00	14,50	-15,5	40,00
5.3.65	7,475	43,00	28,00	+ 6,5	71,00
6.3.65	7,30	43,00	23,50	- 1,0	61,00
8.3.65	7,44	40,00	25,50	+ 4,5	69,50
MW	7,36	45,40	23,20	- 2,75	61,30

Kaninchen VI. Ausgangswerte

Dat.	pH	P_{CO_2}	St.-Bic.	BÜ	PB
3.3.65	7,26	14,00	14,00	-18,0	44,00
4.3.65	7,40	20,00	20,00	- 6,0	55,00
5.3.65	7,49	47,00	27,00	+ 5,5	70,00
6.3.65	7,38	42,00	23,00	- 1,0	58,00
8.3.65	7,53	24,00	28,00	+ 6,0	68,00
9.3.65	7,51	30,00	28,00	+ 6,0	70,00
MW	7,43	28,00	23,33	- 4,25	60,82

Kaninchen VI. Werte unter 5 % CO₂ -Inhalation

12.3.65	7,33	116,00	31,00	+ 8,0	71,00
13.3.65	7,43	18,00	21,00	- 5,0	56,00
15.3.65	7,455	52,00	28,00	+ 6,0	71,00
16.3.65	7,47	45,00	28,00	+ 6,0	69,50
18.3.65	7,445	41,00	27,00	+ 5,0	65,00
MW	7,42	54,00	27,00	+ 5,0	66,50

Kaninchen VII. Ausgangswerte

Dat.	pH	P_{CO_2}	St.-Bic.	BÜ	PB
10.3.65	7,485	24,00	24,00	$\pm 0,0$	57,00
11.3.65	7,48	16,00	22,50	- 2,0	58,50
12.3.65	7,56	15,00	27,00	+ 5,5	71,00
MW	7,50	18,30	24,50	+ 1,75	62,16

Kaninchen VII. Werte unter 5 % CO_2 -Inhalation

19.3.65	7,39	130,00	29,00	+ 7,0	74,00
20.3.65	7,495	64,00	25,50	+ 4,0	66,50
21.3.65	7,50	18,00	26,00	+ 4,0	68,00
22.3.65	7,325	45,00	20,00	- 5,5	57,00
24.3.65	7,38	39,00	22,50	- 2,0	56,00
25.3.65	7,38	26,00	20,00	- 5,5	52,00
26.3.65	7,38	49,00	24,00	$\pm 0,0$	64,00
MW	7,395	53,00	23,91	+ 1,0	62,50

Kaninchen VIII. Ausgangswerte

Dat.	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	BÜ	PB
10.3.65	7,50	10,00	23,50	- 0,5	62,00
11.3.65	7,50	18,00	24,00	± 0,0	65,00
12.3.65	7,485	10,00	20,00	- 5,0	57,00
MW	7,495	12,66	22,50	- 2,75	61,30

Kaninchen VIII. Werte unter 5 % CO₂ -Inhalation

19.3.65	7,495	58,00	32,00	+ 9,0	74,00
20.3.65	7,475	47,00	28,00	+ 7,0	72,00
21.3.65	7,395	54,00	24,50	+ 1,0	66,00
22.3.65	7,31	29,00	18,00	-10,0	51,00
24.3.65	7,45	49,00	27,00	+ 5,0	70,00
25.3.65	7,39	54,00	24,00	± 0,0	65,00
26.3.65	7,51	49,00	32,00	+ 9,0	74,50
MW	7,435	48,57	26,50	+ 5,25	67,50

1. Ausgangsmittelwerte

Kaninchen	pH	P _{CO₂}	St.-Bic.	BÜ	PB
I	7,38	33,83	21,41	- 4,75	55,91
II	7,45	28,50	24,04	+ 1,25	58,59
III	7,40	27,20	21,85	-10,625	55,70
IV	7,32	19,00	15,10	-25,40	40,80
V	7,458	29,70	25,10	+ 3,75	65,10
VI	7,43	28,00	23,33	- 4,25	60,82
VII	7,50	18,30	24,50	+ 1,75	62,16
VIII	7,495	12,50	22,50	- 2,75	61,30
MW	7,427	24,65	22,23	-20,50	57,54

2. Mittelwerte unter 5 % CO₂ -Inhalation

I	7,38	77,66	26,25	+ 3,75	65,72
II	7,40	38,50	22,80	- 4,00	57,27
III	7,39	28,26	21,00	- 1,00	55,41
IV	7,42	30,10	22,50	- 4,50	58,66
V	7,36	45,40	23,20	- 2,75	61,30
VI	7,42	54,00	27,00	+ 5,00	66,50
VII	7,395	53,00	23,91	+ 1,00	62,50
VIII	7,435	48,57	26,50	+ 5,25	67,50
MW	7,405	46,93	24,14	+ 1,40	61,85

Literaturverzeichnis

- ALEXANDER, S.C., R.D. WORKMANN et C.J. LAMBERTSEN:
Hyperthermia, lactic acid infusion, and the
composition of arterial blood and cerebrospinal
fluid.
Amer. J. Physiol. 202 , 1049-1054 (1962)
- ARNDT, H., H. BRINK, D.W. LÜBBERS und A.H. MAAS:
Untersuchungen zur Stabilität, Empfindlichkeit
und Linearität der P_{CO_2} - Elektrode.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288 , 282-296 (1966)
- ASTRUP, P., JØRGENSEN, K., O. SIGGAARD-ANDERSEN, K. ENGEL :
The acid-base-metabolism. A new approach.
Lancet 1, 1035-1039 (1960)
- BETZ, E. :
Die lokale Gehirndurchblutung im akuten und
chronischen Experiment.
Habil.-Schrift, Marburg/L. 1965
- BETZ, E. :
Adaptation of regional cerebral blood flow in
animals exposed to chronic alterations of P_{CO_2}
and P_{O_2} .
Acta neurol. scand. Suppl. 14 , 121-128 (1965)
- BETZ, E., u. H. HENSEL :
Fortlaufende Registrierung der lokalen Durch-
blutung im Innern des Gehirns bei wachen, frei
beweglichen Tieren.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274 , 608-614 (1962)
- BETZ, E., u. H. HENSEL :
Fortlaufende Registrierung der Hypothalamus-
durchblutung bei wachen, frei beweglichen
Katzen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278 , 97 (1963)

BETZ, E. u. D. HEUSER :

Die Wirkung von akuten Acidosen und Alkalosen
des Blutes auf die cerebrale, corticale Durch-
blutung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 291 , 51 (1966)

BETZ, E., D.H. INGVAR, N.A. LASSEN and F.W. SCHMAHL:

Regional blood flow in the cerebral cortex,
measured simultaneously by heat and inert gas
clearance.

Acta physiol. scand. 67, 1-9 (1966)

BETZ, E., u. R. KOZAK :

Der Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration
der Gehirnrinde auf die Regulation der cor-
ticalen Durchblutung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 293, 50-67 (1967)

BETZ, E., u. F.W. SCHMAHL:

Durchblutung und Sauerstoffdruck in der Gehirn-
rinde bei Carotisdrosselung und ihre Beein-
flussung durch Pharmaka.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 287, 368-384 (1966)

BERNSMEIER, A. : Probleme der Gehirndurchblutung.

Z. Kreisl.-Forsch. 48, 278-323 (1959)

BOUCKAERT, J.J. and F. JOURDAN:

La circulation cérébrale.

J. Physiol. (Paris) 41, 69 a - 112 b (1949)

CLARK, L.G.jr., R. WOLF, D. GRANGER and Z. TAYLOR:

Continuous recording of blood oxygen tensions
by polarography.

J.Appl. Physiol. 6, 189-193 (1953)

CULLEN, G.E., H.R. KEELER and H.W. ROBINSON:

Zit. nach ROBIN, E.D. u. Mitarb.

J. Appl. Physiol. 13, 385 (1958)

J. Biol. Chem. 66, 301 (1925)

- DAVENPORT, H.W.: The ABC of acid-base chemistry.
The elements of physiological blood-gas
chemistry for medical students and physicians.
4th Ed. Chicago 1958
- DE BERSAQUES, J. and LEUSEN, I.:
Acid-base equilibrium between blood and
cerebrospinal fluid.
J. Physiol. (Lond.) 126, 14 P (1954)
- GIBBS, F.A.: A thermoelectric blood flow recorder in the
form of a needle.
Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.) 31, 141-146 (1933)
- GIBBS, F.A., E.L. GIBBS and W.G. LENOX:
Changes in human cerebral blood flow consequent
on alterations in blood gases.
Amer. J. Physiol 111, 557-563 (1935)
- GLEICHMANN, U., D.H. INGVAR, N.A. LASSEN, D.W. LÜBBERS,
B.K. SIESJÖ, u. THEWS:
Regional cerebral cortical metabolic rate of
oxygen and carbon dioxide, related to the EEG
in the anesthetized dog.
Acta physiol. scand. 55, 82-94 (1962 a)
- GLEICHMANN, U., D.H. INGVAR, D.W. LÜBBERS, B.K. SIESJÖ and
G. THEWS:
Tissue P_{O_2} and P_{CO_2} of the cerebral cortex,
related to blood gas tension.
Acta physiol. scand. 55, 127-138 (1962 b)
- GOLENHOFEN, K., H. HENSEL, u. G. HILDEBRANDT:
Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitelementen
in Forschung und Klinik.
Stuttgart: G. Thieme-Verlag 1963
- HASTINGS, A.B. & SENDROY, J. jr.:
The effect of variation in ionic strength on the
apparent first and second dissociation of
carbonic acid.
J. Biol. Chem. 65, 445-466 (1925)

- HÄBISCH, H.: Über den Gaswechsel bei Ruhe und Arbeit unter kurz- und langfristiger Kohlensäurewirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 594-608 (1949)
- HENSEL, H.: Fortlaufende Bestimmung der Hautdurchblutung am Menschen mit einem neuen Wärmeleitmessser. Naturwissenschaften 43 , 477-478 (1956)
- HENSEL, H.: Neue Wärmeleitsonden zur Durchblutungsregistrierung. Naturwissenschaften 50 , 155-156 (1963)
- HOFF, H., u. G. OSLER : Neurologie auf den Grundlagen der Physiologie. Wien: W. Mandrich 1957
- KETY, S.S., and C.F. SCHMIDT : The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. J. clin. Invest. 27 , 476-483 (1948 a)
- KETY, S.S., and C.F. SCHMIDT : The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption for normal young men. J. clin. Invest. 27 , 484-492 (1948 b)
- LAMBERTSEN, C.J., S.J.G. SEMPLE, M.G. SMYTH & R. GELFAND : H^+ and P_{CO_2} as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control. J. Appl. Physiol. 16 , 473-484 (1961)
- LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol. Rev. 39 , 183-238 (1959)

LENNOX, W.G., and E.L. GIBBS :

The blood flow in the brain and the leg of man and the changes induced by alterations of blood gases.

J. clin. Invest. 11 , 1155-1177 (1932)

MACLEOD, D.:

Physiologie in modern medicine.

St.Louis: The CV. Mosby compl 1941 9th Ed.

NOELL, W.:

Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns.

V. Mitteilung: Einfluss der Blutdrucksenkung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 247 , 528-552 (1944)

NOELL, W., u. M. SCHNEIDER:

Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns.

IV. Mitteilung: Die Rolle der Kohlensäure.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 247 , 514-527 (1944)

NOELL, W., u. M. SCHNEIDER :

Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns im akuten Sauerstoffmangel. III. Mitteilung: Die arterio-venöse Sauerstoff- und Kohlensäuredifferenz.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 207-249 (1942)

NOELL, W., u. M. SCHNEIDER :

Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns im akuten Sauerstoffmangel.

I. Mitteilung: Die Gehirndurchblutung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 246 , 181-200 (1943)

NOVAK, P., H.A. SHENKIN, L. BORTIN, B. GOLUBOFF and A.M. STOFFE:

The effects of carbon dioxide inhalation upon the cerebral flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease.

J. clin. Invest. 32 , 696-772 (1953)

- PATTERSON, jr., J.L., A. HEYMAN, L.L. BATTEY and R.W. FERGUSON:
Threshold of response of the cerebral vessel of
man to increase in blood carbon dioxide.
J. clin. Invest. 34, 1857-1864 (1955)
- REIN, H., u. M. SCHNEIDER:
Physiologie des Menschen. 13/14 Auflage.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag
1960
- REIN, H., u. M. SCHNEIDER:
Physiologie des Menschen. 15/16 Auflage.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag
1964
- ROBIN, E.D., WHALEY, R.D., CRUMP, C.H., BICKELMANN, A.G. &
TRAVIS, D.M.:
Acid-base relations between spinal fluid and
arterial blood with special reference to control
ventilation.
J. Appl. Physiol. 13, 385-392 (1958)
- SCHEIDT, W.:
Die Zirkulationsstörung des Gehirns und seiner
Häute.
In: Handb. inn. Med. V/3 (1953)
- SCHMAHL, F.W., E. BETZ, E. DETTINGER, u. A.J. HOHORST:
Energiestoffwechsel der Grosshirnrinde und
Elektroencephalogramm bei Sauerstoffmangel.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 292, 46-59 (1966)
- SCHMIDT, C.F.:
The cerebral circulation in health and disease.
Springfield, Illin.: C.C. Thomas 1950
- SCHNEIDER, M.:
Durchblutung und Sauerstoffversorgung des
Gehirns.
Verh.dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 19, 3-25
(1953)
- SCHNEIDER, M.:
Zur pathophysiologie der Gehirndurchblutung.
Das ärztliche Gespräch, 2. Symposium, Tropon-
werk (Köln-Mülheim) 30.4.1965

SCHNEIDER, M., u. D. SCHNEIDER :

Untersuchungen über die Regulierung der Gehirndurchblutung. I. Mitteilung.

Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 175 , 606-639 (1934 a)

SCHNEIDER, M., u.D. SCHNEIDER :

Untersuchungen über die Regulierung der Gehirndurchblutung. II. Mitteilung.

Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 175 , 640-664 (1934 b)

SCHOLANDER, P.F.:

Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one half cubic centimeter samples.

J. Biol. Chem. 167 , 235-250 (1947)

SANZ, M.C.:

Ultramicro methods and standardization of equipment.

Clin. Chem. 3 , 406-419 (1957)

SEVERINGHAUS, J.W.:

Site and mode of action of CO₂ on cerebral blood flow.

Fed. meetings, 1966 (Atlantic City), to be published in Fed. Proc.

SEVERINGHAUS, J.W., H. CHIODI, E.I. EGER II, B. BRANDSTATER, and THOMAS F. HORNBEIN :

Cerebral blood flow in man at high altitude, role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia.

Circulation Res., Vol. XIX, 274-282 (1966)

SIESJÖ, B.K.:

The relation between the bicarbonate concentration in blood plasma and in brain tissue.

Experientia (Basel) 20, 455 (1964)

- SIGGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL, K. JØRGENSEN, and ASTRUP, P.:
A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard-bicarbonate in capillary blood.
Scand. J. Clin.Lab. Invest. 12 , 172-176 (1960)
- SOKOLOFF, L.: Action of drugs on cerebral circulation.
Pharmacol. Rev. 11, 1-85 (1959)
- SOKOLOFF, L.: The effects of carbon dioxide on the cerebral circulation.
Anesthesiology, 21, 664-673 (1960)
- VARENBERG, P. VAN:
L'influence d'infusions intraveineuses d'acide lactique sur le liquide cephalo-rachidien sous normo-et-hyperthermie.
Arch. intern. pharmacodyn. 144, 592-595 (1963)

Nachwort

Herrn Doz. Dr. E. BETZ danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. HENSEL für die guten Bedingungen, unter denen ich in seinem Institut arbeiten durfte.

Herrn Doz. Dr. E. BETZ danke ich auch für die freundliche Überlassung der Kurven von chronischen Versuchen (1963) an Katzen.

Herrn Dr. A. HEREDIA (Santo Domingo) danke ich für seine Assistenz bei den akuten Versuchen.

Für die Anfertigung der Abbildungen spreche ich den technischen Assistentinnen des Instituts meinen Dank aus.

Lebenslauf

Am 18.8.1937 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Elias Kozak und seiner Ehefrau Kokab geb. Farah in Kafroun Bedra (Syrien) geboren.

- 1942 - 1947 Besuch der Volksschule
- 1947 - 1949 Übersiedlung mit den Eltern nach Venezuela
- 1949 - 1953 Rückkehr nach Syrien, wo ich die Mittelschule in Ayoun-Wade absolvierte.
- 1953 - 1956 Besuch der Hochschule in Homs und Damaskus, wo ich meine Reifeprüfung bestanden habe.

Im Sommer 1957 wurde ich an der Philipps - Universität Marburg zum Studium der Medizin zugelassen.

Am 29.7.1960 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Marburg.

Am 29.10.1964 legte ich das medizinische Staatsexamen an der Philipps - Universität Marburg ab.

Am 17. März 1967 erhielt ich die Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufes im Lande Hessen. Seit dem 1. Mai 1967 bin ich als Assistenzarzt an der Universitäts - Frauenklinik Marburg angestellt.

Meine Vorklinischen und Klinischen Lehrer waren die Professoren
und Dozenten:

in Marburg: BECKMANN, BERENDES, BICKEL, BOCK, BÜCHER,
DIMROTH, DU MESNIL DE ROCHEMENT, EXNER,
FÖRSTER, GEDIGK, GROSS, HAMM, HARTMANN,
HARTMANN, HENSEL, HUBER, JAKOB, LANG,
LINNEWEN, LÖHR, MAHR, MARX, MATTES, MAURATH,
MEYER, MÜLLER, NIESSING, NIETH, NEUBAUER,
OEHME, OEHMIG, PETRY, PIERSON, PRINZ,
ROLLHÄUSER, SCHÖLMERICH, SCHMITZ, SCHMID,
SCHWAIGER, STREICHER, SEIDEL, SIESS, SIEGERT,
STEIN, STRAUB, V. MANGER - KÖNIG, VOGT,
WALCHER, WÜRTERLE.

